

**Porphyrin derivate with macrosubstituent, preparation process thereof and use as small molecule antioxidant**

**Publication number:** CN1450066 (A)

**Publication date:** 2003-10-22

**Inventor(s):** GONG XIANCHANG [CN] +

**Applicant(s):** GONG XIANCHANG [CN] +

**Classification:**


- **International:** A61K31/409; A61P11/00; A61P25/28; A61P29/00; A61P31/18; A61P39/06; A61P7/02; A61P9/06; C07D487/22; A61K31/409; A61P11/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P31/00; A61P39/00; A61P7/00; A61P9/00; C07D487/00; (IPC1-7): A61K31/409; A61P11/00; A61P25/28; A61P29/00; A61P31/18; A61P39/06; A61P7/02; A61P9/06; C07D487/22

- **European:**

**Application number:** CN20021016556 20020408

**Priority number(s):** CN20021016556 20020408

**Also published as:**

 CN100420689 (C)

**Abstract of CN 1450066 (A)**

The present invention discloses a porphyrin derivative with large substituent and its pharmaceutical acceptable salt and its preparation method. The described porphyrin derivative is M-5,10,15,20-tetra [(N)-substituted-n-phenyl or heterocyclic radical] porphyrin, in which n represents 2,3 and 4 position substitution, and M is one of Fe, Mn, Co, Ni, Cu Zn, Sn, Cr and V metal ions. Said invented porphyrin derivative has higher steric hindrance, and can effectively resist the combination of porphyrin with DNA, and can reduce the mutual transformation between the different isomers, reduce toxicity of porphyrin and raise its medicinal practicability. The described porphyrin derivative can be used as small molecular antioxidant for regulating concentration of peroxide between cells of human body or in cell.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D487/22



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02116556.4

A61K 31/409 A61P 39/06

A61P 29/00 A61P 25/28

A61P 9/06 A61P 31/18

A61P 11/00 A61P 7/02

[43] 公开日 2003 年 10 月 22 日

[11] 公开号 CN 1450066A

[22] 申请日 2002.4.8 [21] 申请号 02116556.4

[71] 申请人 巩宪昌

地址 256400 山东省淄博市桓台县起风乡东  
巩村

[72] 发明人 巩宪昌

[74] 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限责  
任公司

代理人 王明霞

权利要求书 5 页 说明书 29 页 附图 1 页

[54] 发明名称 带有大取代基的卟啉衍生物、其制  
备方法及其作为小分子抗氧化剂的  
应用

[57] 摘要

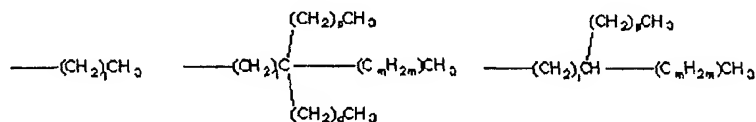
本发明公开了一种带有大取代基的卟啉衍生物及其药学上可以接受的盐，以及其制备方法，所述卟啉衍生物为 M-5, 10, 15, 20-四[(N)-取代-n-苯或杂环基]卟啉；其中 n 代表 2、3、4 位取代，M 为 Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Sn, Cr, V 金属离子中的一种；本发明的卟啉衍生物具有较大的位阻，可以有效地阻止卟啉与 DNA 的结合、减少不同异构体之间的相互转换，减小卟啉的毒性，增加作为药物的实用性。所述卟啉衍生物可以作为小分子抗氧化剂用于调节人体细胞间或细胞内过氧化物的浓度，保护人体免受过氧自由基和由过氧自由基衍生的其它过氧化物的伤害，预防和治疗由于有害过氧化物的存在而引起的疾病。

知识产权出版社出版

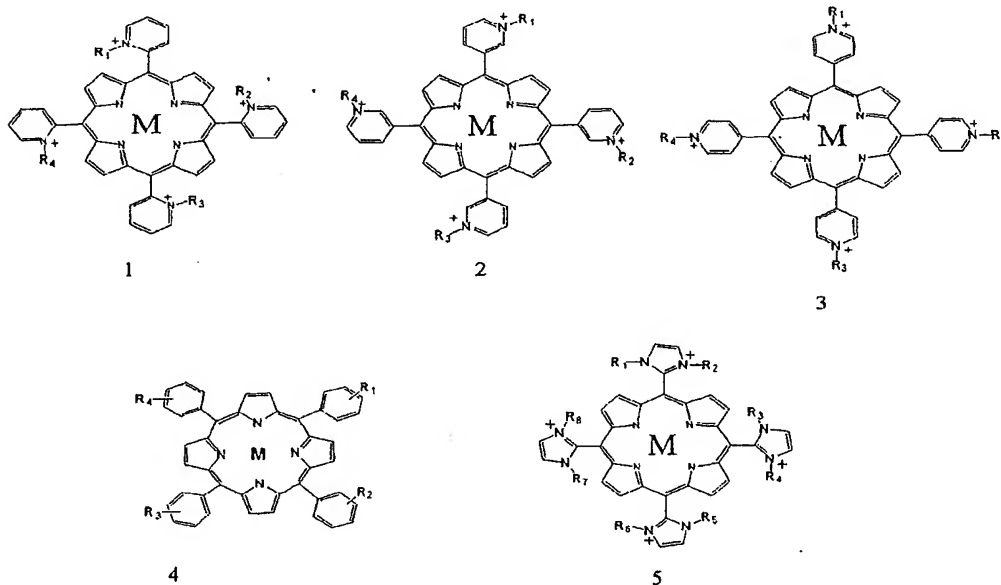
ISSN 1008-4274

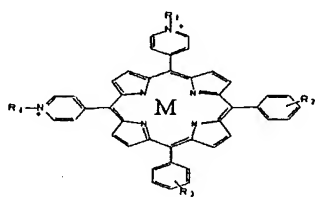


2. 根据权利要求1所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 其中基团X还包括下列基团中的一种或一种以上的组合:

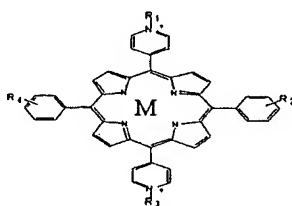


- 5 -COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>、-OH、-SH、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OZ'、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OH、-CH=CH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>NH-Z'、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>N-Z<sub>2</sub>'、或-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>N-Z<sub>3</sub>'<sup>+</sup>。
- 10 3. 根据权利要求1或2所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 其中结构式 I 所示的化合物中, R为环烷基 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、乙多醇单甲醚基-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OCH<sub>3</sub>、甲基、羟基中的一种。
4. 根据权利要求1或2所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 优选下述1-19的结构:

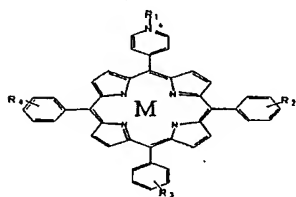




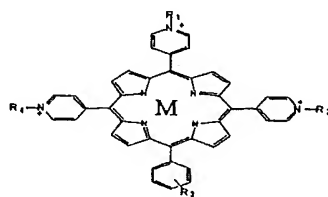
6



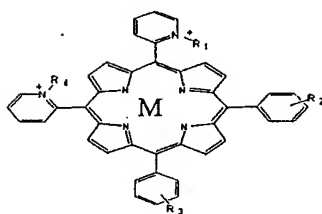
7



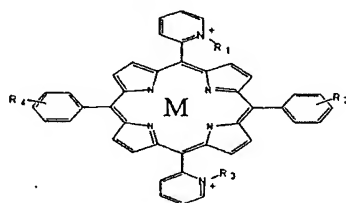
8



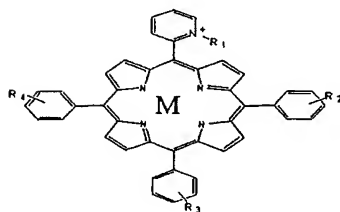
9



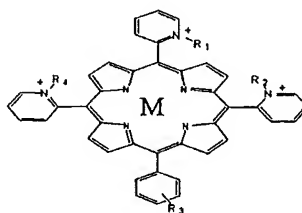
10



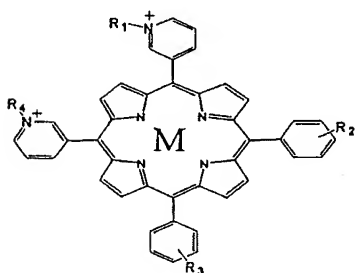
11



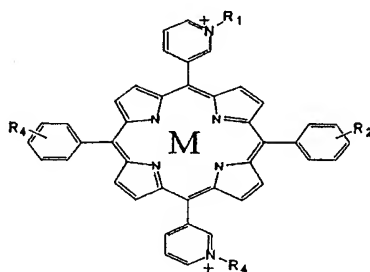
12



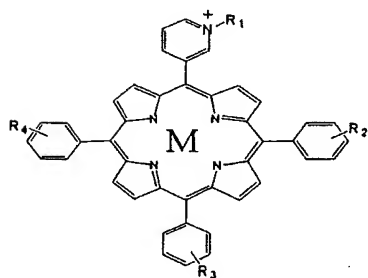
13



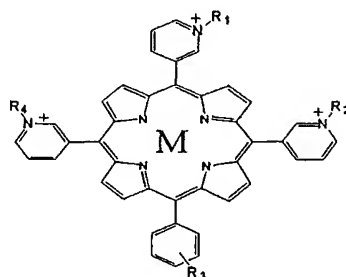
14



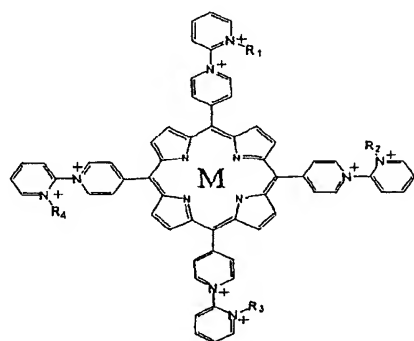
15



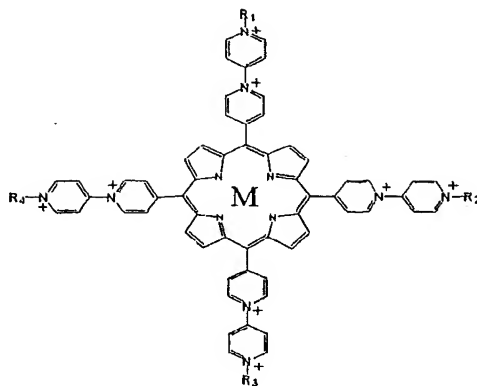
16



17



18



19

5. 根据权利要求4所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 在结构式5-19中, R1-R4为环烷基  $(CH_2)_n$ 、烷基  $-(CH_2)_nH$ 、乙二醇单甲醚基  $-(C_mH_2m)_j(OC_mH_2m)_pOCH_3$  或羟基中的一种, m, j, p, n=1-8; 在结构式1-3中, R1-R4为环烷基  $(CH_2)_n$ 或乙二醇单甲醚基  $-(C_mH_2m)_j(OC_mH_2m)_pOCH_3$ 中的一种, m, j, p, n=1-8;

结构式4的化合物中, R1-R4为4'-CH<sub>2</sub>-葡萄糖基, 4'-NH-葡萄糖基, 或4'-O-葡萄糖基中的一种。

6. 根据权利要求5所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 其中R1-R4为环己烷基、环戊烷基、环丁烷基、乙二醇单甲醚基、甲基中的一种。

7. 根据权利要求1或2所述的带有大取代基的卟啉衍生物, 所述的药学上可以接受的卟啉衍生物的盐为卟啉衍生物的二---九氯盐、硫酸盐、醋酸盐或磷酸盐。

8. 权利要求1所述的带有大取代基的卟啉衍生物的合成方法, 其中:

1) A-D为取代2、3或4吡啶时, 制备方法为:

①10.7克n-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 得纯5, 10, 15, 20-四(n'-吡啶基)卟啉;

②2-4克5, 10, 15, 20-四(n'-吡啶基)卟啉10-30毫升氯代烷中, 在60度时回流4小时。反应完成后, 溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量氯代烷即得5, 10, 15, 20-四[(N-烷基)-n-吡啶基]卟啉四氯盐;

③1.8-6克5, 10, 15, 20-四[(N-烷基)-n-吡啶基]卟啉四氯盐溶于100毫升水中, 然后加入氯代金属化合物。所得混合物在氮气的保护下回流2-5小时。加入氨水除去过量的氯代金属化合物, 在真空下蒸掉水即得M-5, 10, 15, 20-四[(N-烷基)-n-吡啶基]卟啉四或五氯盐; 其中n代表2、3、4位取代;

2) E-H为4'-C或N或O-葡萄糖基时, 制备方法为:

28克(4'-C或N或O-葡萄糖基)-苯甲醛与6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中, 在空气中加热回流2小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸, 用80%氯仿和20%甲醇的混合液进行硅胶柱分离, 分离出5, 10, 15, 20-四[(4'-C或N或O-葡萄糖基)-苯

基] 卟啉。将所得卟啉溶于50毫升甲醇中，加入3克氯代金属化合物。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。过滤掉过量的氯代金属化合物，在真空下蒸掉甲醇即得铁-5, 10, 15, 20-四[(4'-C或N或O)-葡萄糖基]-苯基] 卟啉；

3) A-D为取代2、3或4吡啶和取代苯基时，制备方法为：

- 5        5.4克n-吡啶基甲醛和5.4克取代苯甲醛溶于1升丙酸中，然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯卟啉。将所得卟啉溶于10-30毫升卤代烷中，在60度时回流4小时。反应完成后，溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量卤代烷。将所得产物溶于100毫升水中，然后加入氯代金属化合物。所得混合物在氮气的保护下回流2-5小时。加入氨水除去过量的氯代金属化合物，在真空下蒸掉水即得目的产物。

4) A-D为取代4吡啶，取代基为2, 4-吡啶盐时，制备方法为

- 1克5, 10, 15, 20-四(4'-吡啶基) 卟啉溶于50毫升甲醇中，然后加入10克2或4-碘-N-甲基-吡啶盐酸盐。在室温下搅拌24小时，过滤出沉淀物。将沉淀物溶于水，然后加入0.5克氯代金属化合物。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的氯代金属化合物，在真空下蒸掉水即得目的产物。

9. 权利要求1或5或6或7任何一项所述的带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂在用作制备治疗脑血栓、慢性支气管炎、哮喘、风湿性关节炎、老年痴呆症、帕金森式症、由败血病引起的休克、由于人体接受放射性治疗而引起的后遗症、爱滋病、老化和心力衰竭 疾病药物上的用途。

- 20        10. 权利要求1或5或6或7任何一项所述的带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂，其特征在于通过降低 $O_2^{\cdot-}$ 自由基， $OH^{\cdot}$ 自由基， $ONOO^-$  或者 $H_2O_2$ 在人体细胞或组织中的含量来达到治疗疾病的目的。

带有大取代基的卟啉衍生物、其制备方法及其作为小分子抗氧化剂的应用

## 5 技术领域

本发明涉及一种取代卟啉衍生物、其制备方法及其作为小分子抗氧化剂的应用，特别是带有大取代基的卟啉衍生物、其制备方法及其作为小分子抗氧化剂在调节人体细胞间或细胞内过氧化物浓度方面的应用。

## 10 背景技术

过氧化物是人体正常生理代谢过程中的一种产物。存在于人体细胞内和细胞间的过氧化物包括 $O_2^{\cdot-}$ ， $OH^{\cdot}$ ， $ONOO^{\cdot}$ 及 $H_2O_2$ 。由于过氧化物具有高度化学活泼性，能够与组成人体细胞的物质如细胞膜和染色体起反应，从而导致疾病的发生。

15 氧气具有活性，能够参与重要新陈代谢过程，对维持生命有重要作用。但氧气也会引起对生物体的损害。在体内，氧气被转化为多种能损害脱氧核苷酸、蛋白质和磷脂类的过氧化物。这些反应蓄积的结果可削弱细胞的功能，甚至引起疾病。研究认为，过氧化物在慢性支气管炎，脑血栓，哮喘，由心力衰竭引起的重新给氧造成的损害，风湿性关节炎，老年痴呆症，帕金森式症，甚至老化等多种疾病中，起到一定作用。

20 自由基是一类含有未成对电子的高能量不稳定化合物。人体内的有害过氧化物包括 $O_2^{\cdot-}$ ， $OH^{\cdot}$ ， $ONOO^{\cdot}$ 及 $H_2O_2$ 。这类过氧化物产生于身体内的生理反应，例如重新给氧和放射性治疗的过程。 $ONOO^{\cdot}$ 是 $O_2^{\cdot-}$ 和 $NO^{\cdot}$ 的作用产物。 $OH^{\cdot}$ 是放射性治疗的过程中经常产生的一种自由基。这个自由基是化学中最活泼的自由基。它可以与身体内的化学物质起反应并引起连锁反应。它甚至可以和脱氧核苷酸上的基团起反应  
25 从而破坏细胞的遗传和复制。放射性治疗对人体的毒害作用有可能起始于自由基的产生。重新给氧给受到破坏的组织会产生大量的过氧自由基。

人体内三种能够分解自由基天然的抗自由基酶。一种存在于细胞质内，一种存在于线粒体内，一种存在于细胞基质中。上述三种抗自由基酶都是分子量在10000以上的高分子物质，存在于人体细胞内或人体细胞之间，但不能穿过细胞膜。当  
30 人体内自由基的含量较低时，这些天然存在的酶能够有效的分解这些自由基，从而起到保护人体的作用。但是当人体内自由基的含量较高时，这些天然存在的酶只能够有效的分解部分自由基。剩余的不能被分解的自由基就会对人体造成较大的伤害。

人体内天然存在的抗自由基的酶能够催化下列反应：





该反应能够除去氧自由基并且生成过氧化氢。过氧化氢虽然不是一种自由基，但对细胞有毒害作用。过氧化氢可以进一步的被身体内的其它酶除去。

抗氧化酶在保护身体抵抗自由基侵犯的过程中起着重要的作用。但是，该酶本身是一种高分子，在血液循环中半衰期很短，不能进入细胞，成本又高，这些限制了它作为药物的可行性。

有效的清除人体内不能及时被天然的抗自由基的酶分解的过氧化物的方法有两种。一种是加入一种扑获剂。当过氧化物形成的一瞬间，既被扑获剂分子消灭。扑获剂分子的数量跟自由基的数量通常是1:1的关系。另外的一种方法是加入一种小分子抗氧化剂（催化剂），当过氧化物形成的一瞬间既被催化分解。采用小分子催化剂的优点是用少量的药物就能达到除去大量过氧化物的目的。

锰和铁的卟啉化合物已经被用来研究作为小分子抗氧化剂的可行性。杜克大学和普林斯顿大学是这方面研究的先锋Kachadourian, R.等人在*Inorganic Chemistry*, 1999, 38, 391-396中公开了“Syntheses and Superoxide Dismuting Activities of Partially (1-4) -Chlorinated Derivatives of Manganese(III) meso-Tetrakis(N-ethylpyridinium-2-yl) porphyrin”；Ferrer-Sueta, 等人在 *Chemical Research in Toxicology*, 1999, 12, 442-449 中公开了“Catalytic Scavenging of Peroxynitrite by Isomeric Mn(III) N-Methylpyridylporphyrins in the Presence of Reductants”；Lee, J等人在*Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120, 7493-7501 中公开了“Mechanisms of Iron Porphyrin Reactions with Peroxynitrite”，此外 Lee, J.等人还在*Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120, 6053-6061. 中公开了“Manganese Porphyrins as Redox-Coupled Peroxynitrite Reductases”。上述研究结果显示，锰和铁的卟啉化合物具有良好的抗过氧化物的性能，较好的生物相容性和很小的毒性。

综上所述，如果能够研制出一种质量稳定，具有良好的药动力学性质和能够有效的分解过氧化物的抗氧化剂将会对人类的健康保健做出重大贡献。

## 发明内容

本发明的目的在于提供一种带有大取代基的卟啉衍生物，所述卟啉衍生物具有较大的位阻，可以有效地阻止卟啉与DNA的结合，同时减少了不同异构体之间的相互转换，从而减小了卟啉的毒性，并增加了用卟啉异构体的混合物作为药物的实用性。

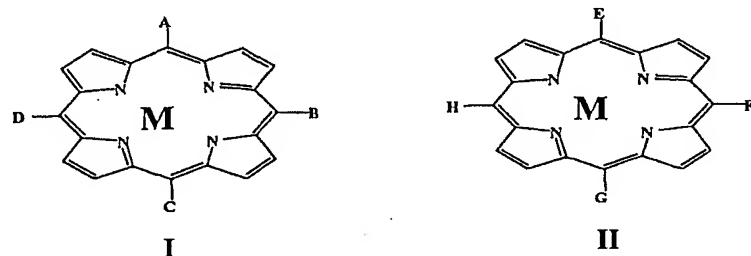
本发明的另一目的在于提供一种带有大取代基的卟啉衍生物的制备方法，该方法简单、收率高、适合大规模生产。

本发明的再一目的在于提供一种带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂在调节人体细胞间或细胞内过氧化物浓度方面的应用。所述的大取代基的卟啉

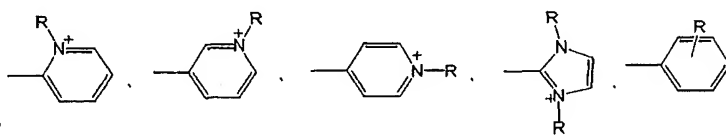
衍生物能够保护人体免受过氧自由基和由过氧自由基衍生的其它过氧化物的伤害，并且用来预防和治疗由于有害过氧化物的存在而引起的疾病。

为了实现上述目的，本发明采用的技术方案为：一种带有大取代基的卟啉衍生物，所述的卟啉衍生物具有如下结构：

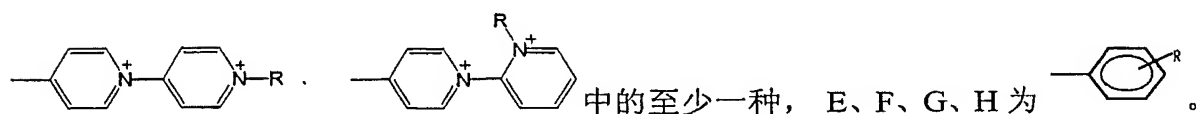
5



10

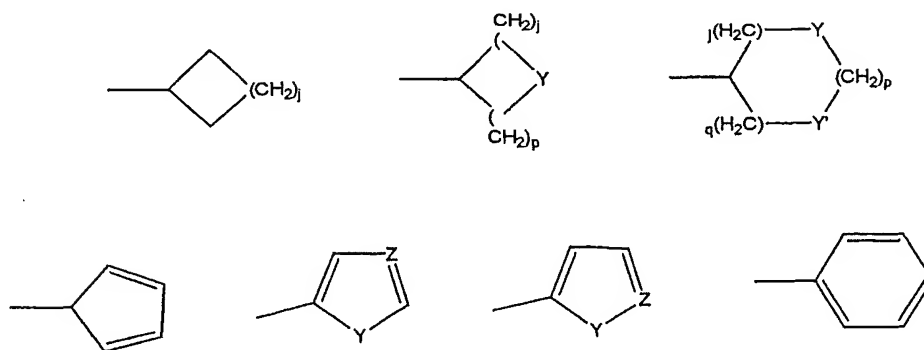


其中A、B、C、D为



其中结构式 I 的化合物中，R为  $-(CH_2)_n-X$ ， $n=0-10$ ，基团X包括O、H以及下列基团中的一种或一种以上的组合；

15



20

$-(C_mH_{2m})_j(OC_mH_{2m})_pOZ'$  (此结构式中当 $m=2$ ,  $j=1$ ,  $p=2$ 时， $Z'$ 不能为甲基)、

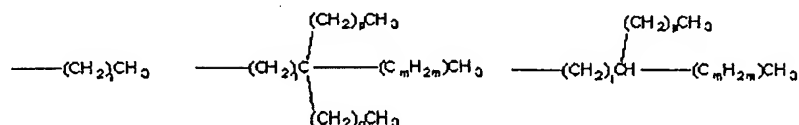
$-(C_mH_{2m})_j(OC_mH_{2m})_pOH$  (此结构式中 $m$ 不等于2)、

$-(C_mH_{2m})_j(NH-C_mH_{2m})_pNH_2$ 、 $-(C_mH_{2m})_j(NH-C_mH_{2m})_pNH-Z'$ 、

$-(C_mH_{2m})_j(NH-C_mH_{2m})_pN-Z_2'$ 、或 $-(C_mH_{2m})_j(NH-C_mH_{2m})_pN-Z_3'^+$ 。

当X为O时，R为环烷基  $-(CH_2)_n$ ，其 $n=3-10$ 、当X为H时，R为烷基  $-(CH_2)_nH$ ， $n=1-10$ 。

其中基团X还包括下列基团中的一种或一种以上的组合：



- COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>、-OH、  
 -SH、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OZ'、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OH、-CH=CH<sub>2</sub>、  
 -CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>、  
 5 -(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>NH-Z'、-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>N-Z<sub>2</sub>'、或  
 -(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(NH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>N-Z<sub>3</sub>'<sup>+</sup>。

其中-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>是指碳原子总数为m，氢原子总数为2m的直链、支链烷基和环烷基；-C<sub>q</sub>H<sub>2q+1</sub>是指碳原子总数为q，氢原子总数为2q+1的直链和支链烷基。

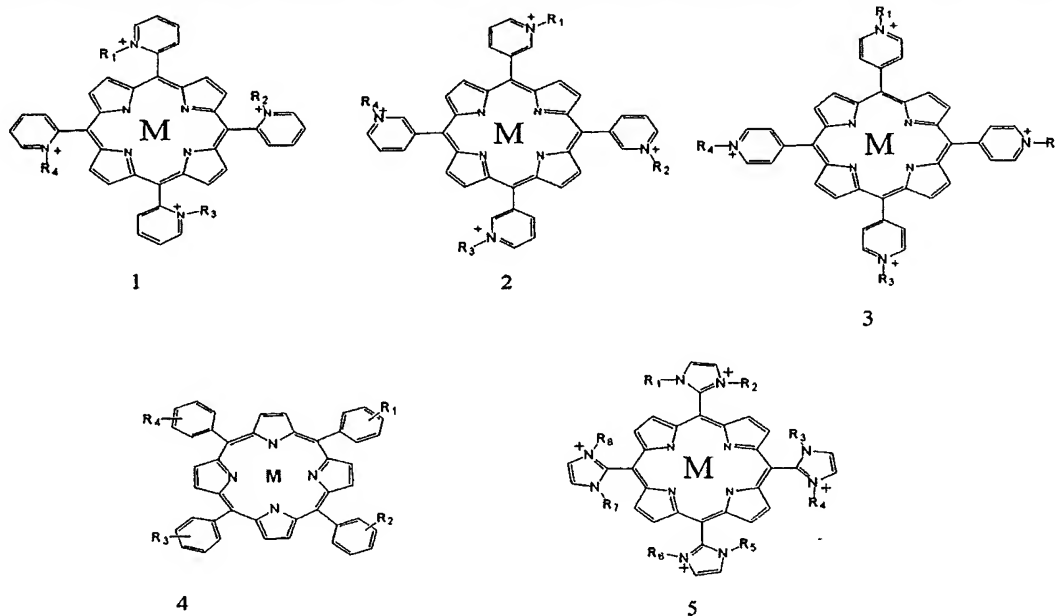
- 基团 Y 和 Y' 是 CH<sub>2</sub>, O, NH, S 之中的一个，基团 Z 是选自-C, -O, -N, -S  
 10 之中的一个，基团 Z'、Z<sub>1</sub>'、Z<sub>3</sub>' 是 -C<sub>q</sub>H<sub>2q+1</sub> 或者 -(C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>)CH=CH<sub>2</sub>，其中 j, p, q, m=0-10。

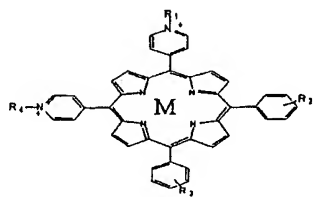
结构式 II 的化合物中，R 为 -Y-X'，其中 X' 是葡萄糖、果糖或半乳糖中的一种或一种以上的组合；基团 Y 是 CH<sub>2</sub>, O, NH, S 之中的一个。

- 结构式 I、II 的化合物中，M 是下列金属的金属离子中的一种：Fe, Mn, Co, Ni,  
 15 Cu, Zn, Sn, Cr, 或 V。

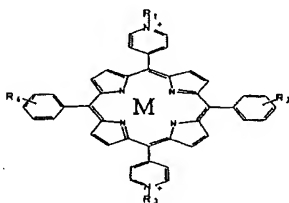
本发明中，具有结构式 I 的化合物，优选 R 为环烷基 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、烷基 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H、乙多醇单甲醚基 -(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>j</sub>(OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)<sub>p</sub>OCH<sub>3</sub> 或羟基中的一种。

优选的，本发明所述的带有大取代基的金属卟啉衍生物具有下述 1-19 所示的结构：

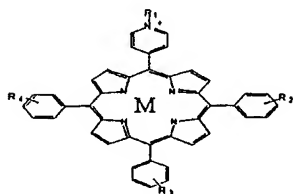




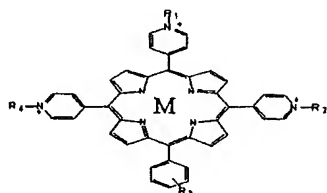
6



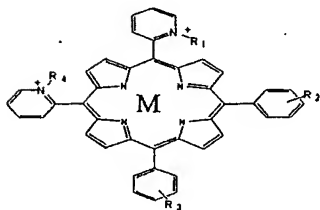
7



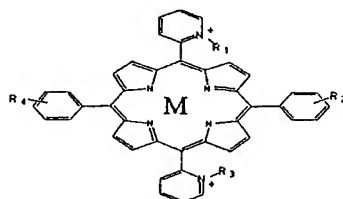
8



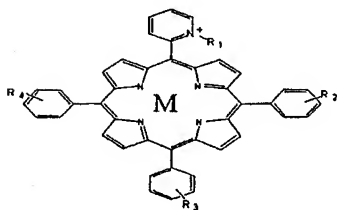
9



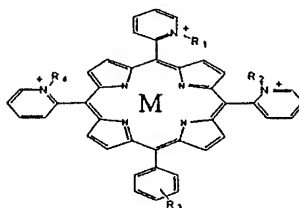
10



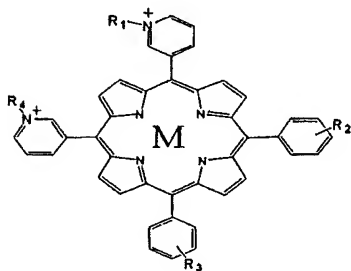
11



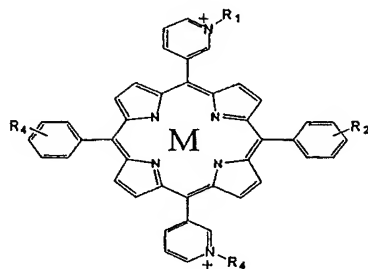
12



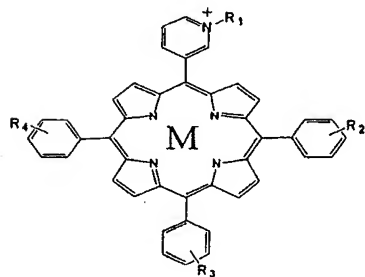
13



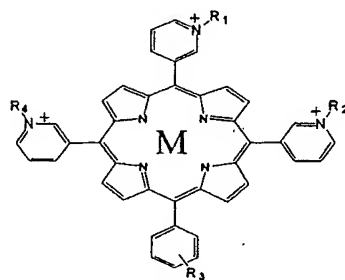
14



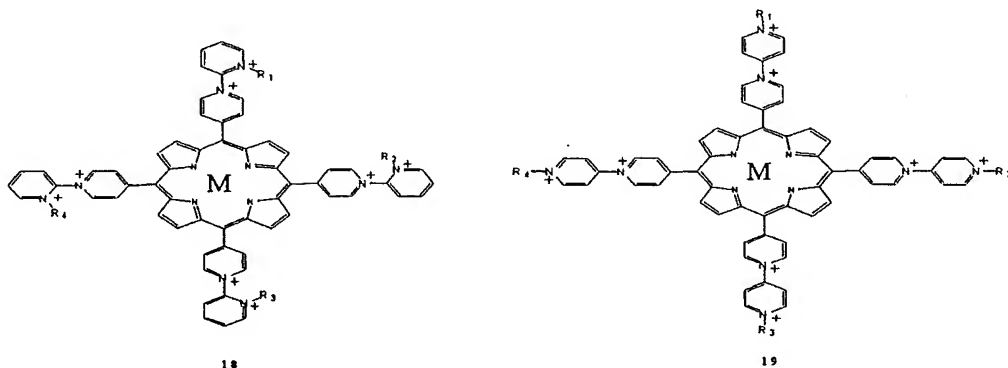
15



16



17



本发明中结构式 I 所示的具有结构式 1-3, 5-19 所示的化合物中, R1-R4 为环己烷基、环戊烷基、环丁烷基、二乙二醇单甲醚基、甲基或羟基中的一种。

5 结构式 II 所示的具有结构式 4 的化合物中, R1-R4 为 4'-CH<sub>2</sub>-葡萄糖基, 4'-NH-葡萄糖基, 或 4'-O-葡萄糖基中的一种。

本发明还包括结构式 I、II 以及结构式 1-19 所示的带有大取代基的金属卟啉衍生物的盐酸盐、硫酸盐、醋酸盐、磷酸盐及其它可以在医学上应用的盐。

10 本发明的分子抗氧化剂可以具有四种不同的异构体。在不同的温度下，这四种异构体的比例不同。这四种异构体能够相互转化。在适当的条件下，利用HPLC能够分离这些异构体。本发明的分子抗氧化剂可以是任何一种异构体，也可以是几种异构体的混合物。

本发明的带有大取代基的金属卟啉衍生物的不同金属具有不同的性质，可以与不同的有害过氧化物反应。本发明中优选带有大取代基卟啉与铁的络合物。

15 本发明中，带有不同大取代基的金属卟啉衍生物具有不同的功能。不同的取代基能够改变卟啉类化合物在水相和油相中的分布系数，从而改变其在疾病治疗过程中的疗效。

20 本发明的带有不同大取代基的金属卟啉衍生物具有较小的毒性。这些结构比较大的取代基、特别是环烷基吡啶具有较大的位阻，可以有效地阻止卟啉与DNA的结合，从而减小了卟啉的毒性。采用结构比较大的取代基的另外的优点是减少了不同异构体之间的相互转换，从而增加了用卟啉异构体的混合物作为药物的实用性。相对于链状取代基，环状取代基的优点是能够更好的模拟自然存在的抗自由基的酶的工作原理。

25 本发 明的带有大取代的基金属卟啉衍生物，可以作为小分子抗氧化剂，通过降低 $O_2^{\cdot -}$ 自由基， $OH^{\cdot}$ 自由基， $ONOO^-$ 和 $H_2O_2$ 在人体细胞或组织中的含量来达到治疗疾病的目的。本发 明的带有大取代基的金属卟啉衍生物，可用于降低或防止由于脑血栓的形成对人体大脑的损伤，从而达到治疗脑血栓的目的。本发明同样适用于治疗慢性支气管炎，哮喘，由心力衰竭引起的重新给氧造成的损害，风湿性关节炎，

老年痴呆症，帕金森式症，爱滋病甚至老化。本发明的带有大取代基的金属卟啉衍生物能够催化分解人体内的有害过氧化物并且能够穿越细胞膜进入人体细胞。

本发明带有大取代基的金属卟啉衍生物的合成 可参照Drain, C.M.;等人在 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1997, 2117-2118中 “Synthesis of meso substituted porphyrins in air without solvents or catalysts”; 以及Adler, A.D.等人在*J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3145-3149中公开 “Mechanistic investigation of porphyrin synthesis. I. Preliminary studies on *ms*-Tetraphenylporphyrin” 公开的方法。

本发明结构式1-3化合物的制备方法为：

①10.7克n-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，得纯5, 10, 15, 20-四(n'-吡啶基) 卟啉；

②2-4克5, 10, 15, 20-四(n'-吡啶基) 卟啉10-30毫升氯代烷中，在60度时回流4小时。反应完成后，溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量氯代环己烷即得5, 10, 15, 20-四[(N-烷基)-n-吡啶基] 卟啉四-氯盐；

③1.8-6克5, 10, 15, 20-四[(N- 烷基)-n-吡啶基] 卟啉四氯盐溶于100毫升水中，然后加入氯代金属化合物。所得混合物在氮气的保护下回流2-5小时。加入氨水除去过量的氯代金属化合物，在真空下蒸掉水即得M-5, 10, 15, 20-四[(N- 烷基)- n -吡啶基] 卟啉四或五氯盐；其中n代表2、3、4位取代。

其他化合物的合成方法见实施例，其中结构式6-17的化合物的合成方法类似。结构式18-19化合物的合成方法类似。

卟啉的金属络合物的合成一般采用下列办法：把卟啉溶解在氯仿中，然后加入过量的相应金属的硫酸盐，然后在氮气的保护下回流2小时。在真空下蒸掉氯仿即得卟啉的金属络合物。

在实际应用中，本发明的带有大取代基的金属卟啉衍生物的小分子抗氧化剂可以分为口服和针剂两种。做为口服，可以制作成片状或者胶囊，活性组分的比例可以在0.1-80%之间。作为针剂，通常用水作为溶剂。药物的使用量在0.01-100mg/Kg/天之间。 作为小分子抗氧化剂用来治疗脑血栓、心力衰竭 等疾病。

下面结合附图和具体实施例详细描述本发明，所述的实施例用于描述本发明，而不是限制本发明。

30

#### 附图说明

图1是在水中用CT-DNA滴定5, 10-二[(N-甲基)-4' -吡啶基]-15, 20-二(4' -甲基) 卟啉二氯盐的紫外吸收光谱。

35

## 具体实施方式

实施例1: 铁-5, 10, 15, 20-四[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式1)

10.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中  
5 加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 得  
纯5, 10, 15, 20-四(2'-吡啶基) 卟啉1.74克。产率10%。

1克5, 10, 15, 20-四(2'-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环己烷中, 在60度时回  
流4小时。反应完成后, 溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量氯代环己烷即得5, 10,  
15, 20-四[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉四氯盐1.8克, 产率99%。

10 1.8克5, 10, 15, 20-四[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉四氯盐溶于100毫升水  
中, 然后加入0.33克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除  
去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15, 20-四[(N-环己烷基)-2'-  
吡啶基] 卟啉五氯盐1.79克, 产率95%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 585。质谱:  
201[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 65.01; H, 5.80; Cl, 14.99; Fe, 4.72; N, 9.48。  
15 实测值: C, 64.7; H, 5.70; Cl, 15.5; Fe, 4.75; N, 9.35。

实施例2: 铜-5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐的合成(结  
构式2)

10.7克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中  
加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 得  
20 纯5, 10, 15, 20-四(3'-吡啶基) 卟啉2.6克。产率15%。

2克5, 10, 15, 20-四(3'-吡啶基) 卟啉溶于30毫升氯代环丁烷中, 在60度时回  
流4小时。反应完成后, 溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量氯代环丁烷即得5, 10,  
15, 20-四[(N-环丁烷基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐3.1克, 产率99%。

3克5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐溶于100毫升水中,  
25 然后加入0.33克二氯化铜。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去  
过量的二氯化铜, 在真空下蒸掉水即得铜-5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-3'-吡啶基]  
卟啉四氯盐3.03克, 产率95%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 420, 565。质谱: 214。  
5[(M-4Cl)<sup>4+</sup>/4]。元素分析: 理论值: C, 64.52; H, 5.03; Cl, 13.60; Cu, 6.10; N, 10.75。  
实测值: C, 64.7; H, 5.13; Cl, 13.32; Cu, 6.05; N, 10.80

30 实施例3: 钴-5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结  
构式3)

10.7克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中  
加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 得  
纯5, 10, 15, 20-四(4'-吡啶基) 卟啉4.3克, 产率25%。

35 4克5, 10, 15, 20-四(4'-吡啶基) 卟啉溶于30毫升氯代环丁烷中, 在60度时回

流4小时。反应完成后,溶液冷却到室温。在真空下蒸掉过量氯代环丁烷即得5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-4'-吡啶基]卟啉四氯盐6.1克,产率99%。

6克5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-4'-吡啶基]卟啉四氯盐溶于100毫升水中,然后加入1.2克二氯化钴。所得混合物在空气中回流12小时。加入氨水除去过量的二氯化钴,在真空下蒸掉水即得钴-5, 10, 15, 20-四[(N-环丁烷基)-4'-吡啶基]卟啉五氯盐6.05克,产率92%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 417, 551。质谱: 179[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 62.67; H, 4.88; Cl, 16.52; Co, 5.49; N, 10.44。实测值: C, 62.70; H, 4.85; Cl, 16.6; Co, 5.35; N, 10.50。

实施例4: 铁-5, 10, 15, 20-四[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]卟啉的合成(结构式4)  
28克(4'-C-葡萄糖基)-苯甲醛与6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中,在空气中加热回流2小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸,用80%氯仿和20%甲醇的混合液进行硅胶柱分离,分离出5, 10, 15, 20-四[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]卟啉2.6克。将所得卟啉溶于50毫升甲醇中,加入3克二氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。过滤掉过量的二氯化铁,在真空下蒸掉甲醇即得铁-5, 10, 15, 20-四[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]卟啉2.4克。质谱: 1319[(M-Fe+3H)<sup>+</sup>/1]。元素分析: 理论值: C, 63.35; H, 5.02; Fe, 4.09; N, 4.10; O, 23.44; 实测值: C, 62.73; H, 5.12; Fe, 4.1; N, 3.95; O, 24.1。

(4'-C-葡萄糖基)-苯甲醛的合成可参照Pasetto, P.等人在 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2001, 81-82 中 “Synthesis of hydrolytically stable porphyrin C- and S-glycoconjugates in high yields” 中公开的合成方法。

实施例5: 铁-5, 10, 15, 20-四[(1', 3'-N-甲基)-2-咪唑基]卟啉五氯盐的合成(结构式5)

9.6克2-咪唑基甲醛和6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中,在空气中加热回流24小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸,用95%氯仿和5%甲醇的混合液进行硅胶柱分离,分离出5, 10, 15, 20-四(2-咪唑基)卟啉0.5克。把0.5克5, 10, 15, 20-四(2-咪唑基)卟啉溶于10毫升碘甲烷中,在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得反应物溶于20毫升水中,加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁,在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15, 20-四[(1', 3'-N-甲基)-2-咪唑基]卟啉五氯盐0.6克。质谱: 149[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 52.11; H, 4.37; Cl, 19.23; Fe, 6.06; N, 18.23; 实测值: C, 51.54; H, 4.22; Cl, 20.07; Fe, 6.17; N, 18.0。

实施例6: 锰-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基)卟啉醋酸盐的合成(结构式6)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中,然后加入5.3克苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离,分离出纯5, 10-二[4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基)卟啉0.54克。产



率20%。

0.5克5, 10-二[4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉二碘盐0.66克, 产率92%。

- 5 0.6克5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.4克醋酸锰。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的醋酸锰, 在真空下蒸掉水即得锰-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉醋酸盐0.52克, 产率95%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 435, 605。质谱:  $364[(M-2CH_3COO)^{2+}/2]$ 。元素分析: 理论值: C, 71.00; H, 5.00; Mn, 6.50; N, 9.94; O, 7.57 实测值: C, 70.5; H, 4.95; Mn, 6.45; N, 9.84; O, 8.26。

实施例7: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基) 卟啉三氯盐的合成(结构式7)

- 5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入5.3克苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[4'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基) 卟啉0.1克。产率3.5%。

0.1克5, 15-二[4'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉二碘盐0.13克, 产率90%。

- 20 0.1克5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基) 卟啉三氯盐0.08克, 产率90%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 580。质谱:  $364[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 66.17; H, 4.35; Cl, 12.74; Fe, 6.69; N, 10.06 实测值: C, 65.2; H, 4.10; Cl, 13.5; Fe, 7.7; N, 9.5。

实施例8: 铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉二氯盐的合成(结构式8)

- 5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入5.3克苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。所得产物为6种不同卟啉的混合物。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-(4'-吡啶基)-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉0.82克。产率30%。

0.8克5-(4'-吡啶基)-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉溶于20毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉一碘盐0.92克, 产率95%。

- 35 0.9克5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉一碘盐溶于50

毫升水中, 然后加入2.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基) 卟啉二氯盐0.72克, 产率80%。紫外光谱(甲醇, 纳米): 431, 595。质谱356[(M-2Cl)<sup>2+</sup>/2]。元素分析: 理论值: C, 70.78; H, 4.55; Cl, 8.89; Fe, 7.00; N, 8.78 实测值: C, 69.8; H, 4.40; Cl, 9.35; Fe, 7.50; N, 8.95。

实施例9: 铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(4'-甲基) 卟啉四氯盐的合成(结构式9)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入5.3克苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。所得产物为6种不同卟啉的混合物。用90%氯仿和10%甲醇的混合液进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10, 15-三(4'-吡啶基)-20-(4'-甲基) 卟啉0.52克。产率20%。

0.5克5, 10, 15-三(4'-吡啶基)-20-(4'-甲基) 卟啉溶于20毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10, 15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(4'-甲基) 卟啉三碘盐0.71克, 产率85%。

0.7克5, 10, 15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(4'-甲基) 卟啉三碘盐溶于50毫升水中, 然后加入2.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(4'-甲基) 卟啉四氯盐0.47克, 产率85%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 415, 590。质谱: 182[(M-4Cl)<sup>4+</sup>/4]。元素分析: 理论值: C, 61.95; H, 4.16; Cl, 16.25; Fe, 6.40; N, 11.24; 实测值: C, 62.2; H, 4.26; Cl, 16.39; Fe, 6.30; N, 10.85。

实施例10: 锰-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉醋酸盐的合成(结构式10)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克邻甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[4'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉0.5克。产率18%。

0.5克5, 10-二[2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉二碘盐0.64克, 产率90%。

0.6克5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.4克醋酸锰。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的醋酸锰, 在真空下蒸掉水即得锰-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲基) 卟啉醋酸盐0.52克, 产率95%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 437, 610。质谱: 364[(M-2CH<sub>3</sub>COO)<sup>2+</sup>/2]。元素分析: 理论值: C, 71.00; H, 5.00; Mn, 6.50; N, 9.94; O, 7.57 实测值: C, 70.3; H, 4.95; Mn, 6.65; N, 9.9; O, 8.2。

实施例11: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式11)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克邻甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[2'-吡啶基]-10, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉0.2克。产率7%。

0.2克5, 15-二[2'-吡啶基]-10, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉二碘盐0.26克, 产率90%。

0.2克5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 20-二(2'-甲苯基) 卟啉三氯盐0.08克, 产率90%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 580。质谱:  $243[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 66.17; H, 4.35; Cl, 12.74; Fe, 6.69; N, 10.06 实测值: C, 65.2; H, 4.10; Cl, 13.5; Fe, 7.7; N, 9.5。

实施例12: 铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式12)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克邻甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。所得产物为6种不同卟啉的混合物。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-(2'-吡啶基)-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉0.8克。产率29%。

0.8克5-(2'-吡啶基)-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉溶于20毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉一碘盐0.9克, 产率93%。

0.9克5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉一碘盐溶于50毫升水中, 然后加入2.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 15, 20-三(2'-甲苯基) 卟啉二氯盐0.7克, 产率77%。紫外光谱(甲醇, 纳米): 430, 596。质谱 $356[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。元素分析: 理论值: C, 70.78; H, 4.55; Cl, 8.89; Fe, 7.00; N, 8.78 实测值: C, 69.6; H, 4.60; Cl, 9.32; Fe, 7.53; N, 8.95。

实施例13: 铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲苯基) 卟啉四氯盐的合成(结构式13)

8.1克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克邻甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲

苯基) 卟啉2.5克。将所得2.5克5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲苯基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲苯基) 卟啉三碘盐3.0克。3.0克5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲苯基) 卟啉三碘盐溶于100  
5 毫升水中, 然后加入4克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(2'-甲苯基) 卟啉四氯盐2.1克, 总产率9.6%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 582。质谱:  $182.5[(M-4Cl)^{3+}/4]$ 。元素分析: 理论值: C, 61.95; H, 4.16; Cl, 16.25; Fe, 6.40; N, 11.24 实测值: C, 62.5; H, 4.17; Cl, 16.03;  
10 Fe, 7.5; N, 9.8。

实施例14: 铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式14)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克对甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿  
15 进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉0.4克。产率14%。

0.4克5, 10-二[3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉二碘盐0.52克, 产率90%。

20 0.5克5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉三氯盐0.2克, 产率90%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 409, 582。质谱:  $243[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 66.17; H, 4.35; Cl, 12.74;  
25 Fe, 6.69; N, 10.06 实测值: C, 65.3; H, 4.0; Cl, 13.7; Fe, 7.5; N, 9.5。

实施例15: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式15)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克对甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿  
30 进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[3'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉0.25克。产率9%。

0.25克5, 15-二[3'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲苯基) 卟啉二碘盐0.325克, 产率90%。

0.3克5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基苯基) 卟啉二碘盐溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 20-二(4'-甲基苯基) 卟啉三氯盐0.13克, 产率95%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 413, 585。质谱:  $243[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 66.17; H, 4.35; Cl, 12.74; Fe, 6.69; N, 10.06 实测值: C, 65.7; H, 4.0; Cl, 13.3; Fe, 7.2; N, 9.6。

实施例16: 铁-5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式16)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.0克对甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。所得产物为6种不同吡林的混合物。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-(3'-吡啶基)-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉1.0克。产率36%。

1克5-(3'-吡啶基)-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉溶于20毫升碘甲烷中。在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉一碘盐1.2克, 产率94%。

1.2克5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉一碘盐溶于50毫升水中, 然后加入2.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 15, 20-三(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐1.1克, 产率90%。紫外光谱(甲醇, 纳米): 427, 594。质谱 $356[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。元素分析: 理论值: C, 70.78; H, 4.55; Cl, 8.89; Fe, 7.00; N, 8.78 实测值: C, 69.4; H, 4.80; Cl, 9.52; Fe, 7.45; N, 8.83。

实施例17: 铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉四氯盐的合成(结构式17)

8.1克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉3克。将所得3克5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷即得5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉三碘盐3.2克。3.2克5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉三碘盐溶于100毫升水中, 然后加入5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(4'-甲基苯基) 卟啉四氯盐2.5克, 总产率11.4%。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 583。质谱:  $182.5[(M-4Cl)^{3+}/4]$ 。元素分析: 理论值: C, 61.95; H, 4.16; Cl, 16.25; Fe, 6.40; N, 11.24 实测值: C, 62.3; H, 4.10; Cl, 16.13; Fe, 7.7; N, 9.77。

实施例18: 铁-5, 10, 15, 20-四[N-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-4'-吡啶基] 卟啉九氯盐的合成(结构式18)

1克5, 10, 15, 20-四(4'-吡啶基) 卟啉溶于50毫升甲醇中, 然后加入10克2-氯-N-甲基-吡啶碘酸盐。在室温下搅拌24小时, 过滤出沉淀物。将沉淀物溶于水, 5 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15, 20-四[N-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-4'-吡啶基] 卟啉九氯盐0.7克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 408, 575。质谱: 116[(M-9Cl)<sup>9+</sup>/9]。元素分析: 理论值: C, 56.35; H, 3.84; Cl, 23.39; Fe, 4.09; N, 12.32; 实测值: C, 56.9; H, 3.66; Cl, 23.33; Fe, 3.75; N, 12.36。

10 2-氯-N-甲基-吡啶碘酸盐的合成: 10克2-氯-吡啶溶于100毫升碘甲烷中, 室温搅拌24小时。然后蒸掉碘甲烷, 即得产物。

实施例19: 铁-5, 10, 15, 20-四[N-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-4'-吡啶基] 卟啉九氯盐的合成(结构式19)

1克5, 10, 15, 20-四(4'-吡啶基) 卟啉溶于50毫升甲醇中, 然后加入10克4-15 氯-N-甲基-吡啶碘酸盐。在室温下搅拌24小时, 过滤出沉淀物。将沉淀物溶于水, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15, 20-四[N-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-4'-吡啶基] 卟啉九氯盐1.1克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 408, 575。质谱: 116[(M-9Cl)<sup>9+</sup>/9]。元素分析: 理论值: C, 56.35; H, 3.84; Cl, 23.39; Fe, 4.09; N, 12.32; 20 实测值: C, 57.1; H, 3.63; Cl, 23.16; Fe, 3.95; N, 12.16。

4-氯-N-甲基-吡啶碘酸盐的合成: 10克4-氯-吡啶溶于100毫升碘甲烷中, 室温搅拌24小时。然后蒸掉碘甲烷, 即得产物。

实施例20: 铁-5, 10, 15, 20-四[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式1)

25 10.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉3.5克。把3.5克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代二乙二醇单甲醚中, 在室温下搅拌24小时。将所得反应物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水30 除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10, 15, 20-四[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐5克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 408, 585。质谱: 217[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 57.09; H, 5.43; Cl, 14.04; Fe, 4.42; N, 8.88; O, 10.14。实测值: C, 57.27; H, 5.35; Cl, 14.02; Fe, 4.34; N, 8.64; O, 10.38。

35 氯代二乙二醇单甲醚的合成: 10克二乙二醇单甲醚溶于1升氯仿中, 加入三氯化磷20克, 室温搅拌10小时。然后蒸掉氯仿。用氯仿进行硅胶柱分离即得产物。

实施例21: 铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式1)

3克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于20毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐4.5克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 587。质谱: 209[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 60.92; H, 5.61; Cl, 14.50; Fe, 4.57; N, 9.17; O, 5.24。实测值: C, 60.77; H, 5.81; Cl, 14.30; Fe, 4.52; N, 9.14; O, 5.47。

实施例22: 铁-5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式1)

3克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷与30毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐4克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 588。质谱: 198[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 64.76; H, 5.69; Cl, 15.17; Fe, 4.78; N, 9.59。实测值: C, 64.96; H, 5.57; Cl, 15.39; Fe, 4.68; N, 9.39。

实施例23: 铁-5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式1)

3克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷, 10毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-环戊烷基)-2'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-2'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐4.8克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 588。质谱: 202[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 62.66; H, 5.60; Cl, 14.92; Fe, 4.70; N, 9.43; O, 2.69。实测值: C, 61.62; H, 6.10; Cl, 14.96; Fe, 5.21; N, 9.49; O, 2.62。

实施例24: 铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式2)

3克5, 10, 15, 20-四(3-吡啶基) 卟啉溶于20毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基]- 15, 20-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基]- 15, 20-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐4.2克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 587。质谱: 209[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 60.92; H, 5.61; Cl, 14.50; Fe, 4.57; N, 9.17; O, 5.24。实测值: C, 61.17; H, 5.31; Cl, 14.80; Fe, 4.52; N, 8.74; O, 5.47。

10 实施例25: 铁-5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15, 20-三[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式2)

3克5, 10, 15, 20-四(3-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷与30毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15, 20-三[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15, 20-三[(N-环己烷基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐5.2克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 588。质谱: 198[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 64.76; H, 5.69; Cl, 15.17; Fe, 4.78; N, 9.59。实测值: C, 65.36; H, 5.58; Cl, 14.99; Fe, 4.37; N, 9.69。

20 实施例26: 铁-5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式2)

3克5, 10, 15, 20-四(3-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷, 10毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5- [(N-环戊烷基)-3'-吡啶基]- 10,15-二[(N-环己烷基)-3'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-3'-吡啶基] 卟啉五氯盐4.8克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 588。质谱: 202[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 62.66; H, 5.60; Cl, 14.92; Fe, 4.70; N, 9.43; O, 2.69。实测值: C, 62.62; H, 6.60; Cl, 13.96; Fe, 5.41; N, 9.29; O, 2.12。

30 实施例27: 铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基]- 15, 20-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式3)



3克5, 10, 15, 20-四(4-吡啶基) 卟啉溶于20毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基]-15, 20-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐4.4克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 587。质谱: 209[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 60.92; H, 5.61; Cl, 14.50; Fe, 4.57; N, 9.17; O, 5.24。实测值: C, 61.2; H, 5.13; Cl, 14.72; Fe, 4.65; N, 8.70; O, 5.60。

10 实施例28: 铁-5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式3)

3克5, 10, 15, 20-四(3-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷与30毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15, 20-三[(N-环己烷基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐5.5克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 588。质谱: 198[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 64.76; H, 5.69; Cl, 15.17; Fe, 4.78; N, 9.59。实测值: C, 65.22; H, 5.87; Cl, 14.92; Fe, 4.32; N, 9.67。

20 实施例29: 铁-5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐的合成(结构式3)

3克5, 10, 15, 20-四(4-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代环戊烷, 10毫升氯代二乙二醇单甲醚与20毫升氯代环己烷的混合物中, 在室温下搅拌24小时。用甲醇进行硅胶柱分离, 分离出5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基] 卟啉四氯盐。将所得产物溶于20毫升水中, 加入1.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-环戊烷基)-4'-吡啶基]-10,15-二[(N-环己烷基)-4'-吡啶基]-20-[(N-二乙二醇单甲醚基)-4'-吡啶基] 卟啉五氯盐4克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 588。质谱: 202[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析: 理论值: C, 62.66; H, 5.60; Cl, 14.92; Fe, 4.70; N, 9.43; O, 2.69。实测值: C, 61.98; H, 6.75; Cl, 13.55; Fe, 5.43; N, 9.49; O, 2.8。

30 实施例30: 铁-5, 10-二[(1', 3'-N-甲基)-2-咪唑基]-15,20-二[(1', 3'-N-乙基)-2-咪唑基] 卟啉五氯盐的合成(结构式5)

9.6克2-咪唑基甲醛和6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中，在空气中加热回流24小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸，用95%氯仿和5%甲醇的混合液进行硅胶柱分离，分离出5, 10, 15, 20-四(2-咪唑基) 卟啉0.5克。把0.5克5, 10, 15, 20-四(2-咪唑基)卟啉溶于10毫升碘甲烷与10毫升碘乙烷中，在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得反应物溶于20毫升水中，加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，铁-5, 10-二[(1', 3'-N-甲基)-2-咪唑基]-15,20-二[(1', 3'-N-乙基)-2-咪唑基] 卟啉五氯盐0.7克。质谱：160[(M-5Cl)<sup>5+</sup>/5]。元素分析：理论值：C, 54.03; H, 4.95; Cl, 18.12; Fe, 5.71; N, 17.19; 实测值：C, 53.79; H, 5.12; Cl, 17.92; Fe, 5.99; N, 17.18。

10 实施例31：铁-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式6)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯5, 10-二[4'-吡啶基]- 15-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.15克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中，在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中，然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.1克。紫外光谱(水溶液，纳米)：411, 583。质谱：243.3[(M-3Cl)<sup>3+</sup>/3]。元素分析：理论值：C, 64.57; H, 4.09; Cl, 12.71; Fe, 6.67; N, 10.04; O, 1.91; 实测值：C, 64.75; H, 4.04; Cl, 12.17; Fe, 6.76; N, 10.09; O, 1.91。

实施例32：铁-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式6)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯5, 10-二[4'-吡啶基]- 15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.25克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中，在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中，然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.22克。紫外光谱(水溶液，纳米)：412, 585。质谱：244[(M-3Cl)<sup>3+</sup>/3]。元素分析：理论值：C, 62.99; H, 3.84; Cl, 12.68; Fe, 6.66; N, 10.02; O, 3.81; 实测值：C, 62.92; H, 3.71; Cl, 13.13; Fe, 6.27; N, 10.12; O, 3.85。

35 实施例33：铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式7)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.17克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.2克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 583。质谱:  $243.3[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 64.57; H, 4.09; Cl, 12.71; Fe, 6.67; N, 10.04; O, 1.91; 实测值: C, 65.2; H, 4.11; Cl, 12.56; Fe, 6.34; N, 10.22; O, 1.57。

实施例34: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式7)

5.4克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[4'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.22克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.27克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 585。质谱:  $244[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 62.99; H, 3.84; Cl, 12.68; Fe, 6.66; N, 10.02; O, 3.81; 实测值: C, 62.59; H, 3.88; Cl, 12.84; Fe, 6.66; N, 10.42; O, 3.61。

实施例35: 铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式8)

2.7克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-[4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉0.05克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉二氯盐0.04克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 413, 585。质谱:  $365[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。元素分析: 理论值: C, 67.43; H, 4.02; Cl, 8.85; Fe, 6.97; N, 8.74; O, 3.99; 实测值: C, 68.13; H, 3.92; Cl, 8.17; Fe, 6.54; N, 9.28; O, 3.96。

实施例36: 铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式8)

2.7克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-[4'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基) 卟啉0.04克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-4'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐0.02克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 413, 584。质谱:  $364[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。元素分析: 理论值: C, 69.10; H, 4.29; Cl, 8.87; Fe, 6.98; N, 8.76; O, 2.00; 实测值: C, 68.92; H, 4.39; Cl, 8.53; Fe, 6.95; N, 9.09; O, 2.12。

实施例37: 铁-5,10,15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐的合成(结构式9)

8.1克4-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5,10,15-三(4'-吡啶基)-20-(对羟基苯基) 卟啉2.7克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入1.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5,10,15-三[(N-甲基)-4'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐2.5克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 412, 585。质谱:  $183[(M-4Cl)^{4+}/4]$ 。元素分析: 理论值: C, 60.44; H, 3.92; Cl, 16.22; Fe, 6.39; N, 11.21; O, 1.83; 实测值: C, 59.81; H, 3.73; Cl, 17.28; Fe, 6.32; N, 10.95; O, 1.91。

实施例38: 铁-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式10)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[2'-吡啶基]-15-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.17克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.12克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 583。质谱:  $243.3[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 64.57; H, 4.09; Cl, 12.71; Fe, 6.67; N, 10.04; O, 1.91; 实测值: C, 64.05; H, 4.54; Cl, 12.31; Fe, 6.76; N, 10.09; O, 1.97。

实施例39: 铁-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式10)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[2'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.15克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.12克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 585。质谱:  $244[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 62.99; H, 3.84; Cl, 12.68; Fe, 6.66; N, 10.02; O, 3.81; 实测值: C, 63.1; H, 3.8; Cl, 13.21; Fe, 6.32; N, 10.24; O, 3.33。

实施例40: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(2'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式11)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[2'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.11克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.23克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410.5, 583。质谱:  $243.3[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 64.57; H, 4.09; Cl, 12.71; Fe, 6.67; N, 10.04; O, 1.91; 实测值: C, 65.11; H, 4.21; Cl, 12.43; Fe, 6.21; N, 10.44; O, 1.60。

实施例41: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式11)

5.4克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[2'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.27克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.11克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 587。质谱:  $244[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。元素分析: 理论值: C, 62.99; H, 3.84; Cl, 12.68; Fe, 6.66; N, 10.02; O, 3.81; 实测值: C, 62.95; H, 3.88; Cl, 12.48; Fe, 6.66; N, 10.24; O,

## 3.16.

实施例42: 铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式12)

2.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 6克对羟基苯  
5 甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下  
蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-[2'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-  
二(对羟基苯基) 卟啉0.04克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小  
时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化  
铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真  
10 空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(4'-甲基)-15,20-二(对羟基苯基)  
卟啉二氯盐0.022克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 413, 585。质谱:  $365[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。

实施例43: 铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基) 卟啉二氯盐的合成(结构式12)

2.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲  
15 醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸  
掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5-[2'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-  
二(4'-甲基) 卟啉0.045克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24  
小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯  
化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在  
20 真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基)  
卟啉二氯盐0.03克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 586。质谱:  $364[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。

实施例44: 铁-5,10,15-三[(N-甲基)-2'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐的  
合成(结构式13)

8.1克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所  
25 得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进  
行硅胶柱分离, 分离出纯5,10,15-三(2'-吡啶基)-20-(对羟基苯基) 卟啉3克。将所  
得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将  
所得产物溶于50毫升水中, 然后加入1.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回  
流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5,10,15-三[(N-甲  
30 基)-2'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐2.8克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 409,  
585。质谱:  $183[(M-4Cl)^{4+}/4]$ 。

实施例45: 铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15-(4'-甲基)-20-(对羟基苯基)  
卟啉三氯盐的合成(结构式14)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯  
35 甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下

蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[3'-吡啶基]-15-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.18克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.15克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 585。质谱: 243.3[(M-3Cl)<sup>3+</sup>/3]。

实施例46: 铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式14)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 10-二[3'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.15克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 10-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-15, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.14克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 585。质谱: 244[(M-3Cl)<sup>3+</sup>/3]。

实施例47: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(2'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式15)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[3'-吡啶基]-10-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉0.17克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁, 在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(4'-甲基苯基)-20-(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.27克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 583。质谱: 243.3[(M-3Cl)<sup>3+</sup>/3]。

实施例48: 铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐的合成(结构式15)

5.4克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出纯5, 15-二[3'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉0.35克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中, 在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中, 然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下



回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5, 15-二[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10, 20-二(对羟基苯基) 卟啉三氯盐0.16克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 585。质谱:  $244[(M-3Cl)^{3+}/3]$ 。

5 实施例49: 铁-5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(4'-甲基苯基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式16)

2.7克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入3.0克对甲基苯甲醛, 6克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯5-[3'-吡啶基]-10-(4'-甲基苯基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉0.034克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中，在室温下搅拌24  
10 小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中，然后加入0.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(4'-甲基苯基)-15,20-二(对羟基苯基) 卟啉二氯盐0.032克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 585。质谱:  $365[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。

15 实施例50: 铁-5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐的合成(结构式16)

2.7克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入6克对甲基苯甲醛, 3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯5-[3'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基)0.04克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中，在室温下搅拌24小时。在  
20 真空下蒸掉过量碘甲烷。将所得产物溶于50毫升水中，然后加入0.5克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5-[(N-甲基)-3'-吡啶基]-10-(对羟基苯基)-15,20-二(4'-甲基苯基) 卟啉二氯盐0.04克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 411, 586。质谱:  $364[(M-2Cl)^{2+}/2]$ 。

25 实施例51: 铁-5,10,15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐的合成(结构式17)

8.1克3-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中，然后加入3克对羟基苯甲醛和6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离，分离出纯5,10,15-三(3'-吡啶基)-20-(对羟基苯基) 卟啉3克。将所得卟啉溶于10毫升碘甲烷中，在室温下搅拌24小时。在真空下蒸掉过量碘甲烷。将  
30 所得产物溶于50毫升水中，然后加入1.3克三氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的三氯化铁，在真空下蒸掉水即得铁-5,10,15-三[(N-甲基)-3'-吡啶基]-20-(对羟基苯基) 卟啉四氯盐2.5克。紫外光谱(水溶液, 纳米): 410, 585。质谱:  $183[(M-4Cl)^{4+}/4]$ 。

35 实施例52: 铁-5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基] 卟啉的合成(结构式4)



14克(4'-C-葡萄糖基)-苯甲醛, 14克(4'-N-葡萄糖基)-苯甲醛与6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中, 在空气中加热回流2小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸, 用80%氯仿和20%甲醇的混合液进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.5克。将所得卟啉溶于50毫升甲醇中, 加入3克二氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。过滤掉过量的二氯化铁, 在真空下蒸掉甲醇即得铁-5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.45克。质谱: 1321[(M-Fe+3H)<sup>+</sup>/1]。

(4'-N-葡萄糖基)-苯甲醛的合成可参照Pasetto, P.等人在 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2001, 81-82 中 “Synthesis of hydrolytically stable porphyrin C- and S-glycoconjugates in high yields” 中公开的合成方法。

实施例53: 铁-5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]卟啉的合成(结构式4)

14克(4'-C-葡萄糖基)-苯甲醛, 14克(4'-O-葡萄糖基)-苯甲醛与6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中, 在空气中加热回流2小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸, 用80%氯仿和20%甲醇的混合液进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.47克。将所得卟啉溶于50毫升甲醇中, 加入3克二氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。过滤掉过量的二氯化铁, 在真空下蒸掉甲醇即得铁-5, 10-二[(4'-C-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.42克。质谱: 1323[(M-Fe+3H)<sup>+</sup>/1]。

(4'-O-葡萄糖基)-苯甲醛的合成可参照Pasetto, P.等人在 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2001, 81-82 中 “Synthesis of hydrolytically stable porphyrin C- and S-glycoconjugates in high yields” 中公开的合成方法。

实施例54: 铁-5, 10-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基]卟啉的合成(结构式4)

14克(4'-O-葡萄糖基)-苯甲醛, 14克(4'-N-葡萄糖基)-苯甲醛与6.7克吡咯混合后溶于1升丙酸中, 在空气中加热回流2小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸, 用80%氯仿和20%甲醇的混合液进行硅胶柱分离, 分离出5, 10-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.6克。将所得卟啉溶于50毫升甲醇中, 加入3克二氯化铁。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。过滤掉过量的二氯化铁, 在真空下蒸掉甲醇即得铁-5, 10-二[(4'-O-葡萄糖基)-苯基]-15,20-二[(4'-N-葡萄糖基)-苯基]卟啉0.55克。质谱: 1325[(M-Fe+3H)<sup>+</sup>/1]。

实施例55: 钴-5, 10, 15, 20-四[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基]卟啉的合成(结构式1)

10.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分

离出5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉3.5克。把3.5克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升氯代二乙二醇单甲醚中, 在室温下搅拌24小时。将所得反应物溶于20毫升水中, 加入2.5克二氯化钴。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的二氯化钴, 在真空下蒸掉水即得钴-5, 10, 15, 20-四[(N-二乙二醇单甲醚基)-2'-吡啶基] 卟啉3克。质谱: 271( $M^{4+}/4$ )。

实施例56: 钴-5, 10, 15, 20-四[(N-5'-咪唑基)-2'-吡啶基] 卟啉的合成(结构式1)

10.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉3.5克。把3.5克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升5-氯代咪唑中, 在室温下搅拌24小时。将所得反应物溶于20毫升水中, 加入2.5克二氯化钴。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的二氯化钴, 在真空下蒸掉水即得钴-5, 10, 15, 20-四[(N-5'-咪唑基)-2'-吡啶基] 卟啉2.7克。质谱: 236( $M^{4+}/4$ )。

15 实施例57: 锌-5, 10, 15, 20-四[(N-(N-乙基乙二胺基)-2'-吡啶基] 卟啉的合成(结构式1)

10.7克2-吡啶基甲醛溶于1升丙酸中, 然后加入6.7克吡咯。所得混合物在空气中加热回流1小时然后冷却至室温。在真空下蒸掉丙酸。用氯仿进行硅胶柱分离, 分离出5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉3.5克。把3.5克5, 10, 15, 20-四(2-吡啶基) 卟啉溶于10毫升碘代N-乙基乙二胺基中, 在室温下搅拌24小时。将所得反应物溶于20毫升水中, 加入2.5克二氯化锌。所得混合物在氮气的保护下回流2小时。加入氨水除去过量的二氯化锌, 在真空下蒸掉水即得锌-5, 10, 15, 20-四[(N-(N-乙基乙二胺基)-2'-吡啶基] 卟啉2.7克。质谱: 304( $M^{4+}/4$ )。

实施例58, 小分子抗氧化剂与DNA的作用

25 由于本发明的小分子抗氧化剂都带有正电荷, 所以它们都能够与带有负电荷的DNA起作用。当用DNA滴定本发明的一种小分子抗氧化剂时, 卟啉的紫外吸收发生红移。图1是在水中用CT-DNA滴定5, 10-二[(N-甲基)-4'-吡啶基]-15, 20-二(4'-甲基) 卟啉二氯盐的紫外吸收光谱。随着DNA的加入, 卟啉在Soret带的吸收明显下降和红移。

30 实施例59, 卟啉的钴络合物的合成

首先将1克的卟啉溶解在100毫升的氯仿中, 然后加入2克的硫酸钴。在氮气的保护下, 反应回流2小时, 然后冷却到室温。过滤掉未反应的硫酸钴, 然后在真空下蒸掉氯仿, 即得到卟啉的钴络合物。

35 实验例1: 铁-5, 10, 15, 20-四[(N-环己烷基)-2'-吡啶基] 卟啉五氯盐在局灶性脑缺血模型中对大鼠大脑的保护作用

24只成年雄性Sprague-Dawley大鼠被6个一组分成四组。用把大脑中的动脉分离出来结扎的方法造成大鼠脑血栓，5分钟后向其中的两组大鼠按1毫克/千克的量注射铁-5，10，15，20-四[(N-环己烷基)-2'-吡啶基]卟啉五氯盐。一小时后比较四组大鼠的脑梗塞面积。用药组大鼠的平均脑梗塞面积是对照组大鼠的平均脑梗塞面积的二分之一。

实验例2: 铁-5，15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10，20-二(2'-甲基)卟啉三氯盐在大鼠缺氧性缺氧模型中对大鼠大脑的保护作用

24只成年雄性Sprague-Dawley大鼠被6个一组分成四组。向其中的两组大鼠按2毫克/千克的剂量注射铁-5，15-二[(N-甲基)-2'-吡啶基]-10，20-二(2'-甲基)卟啉三氯盐。一小时后把大鼠放置在充氮的瓶子中，一分钟后迅速取出，观察大鼠死亡数。用药组的大鼠死亡数是对照组的三分之一。

脑血栓是指血液在大脑中的流动受阻。手术后重新疏通血流，能够对大脑引起进一步的损害，这叫做重新给氧引起的损害。许多科学家认为，脑血栓和重新给氧引起的损害至少有一部分是由自由基引起的。本发明的带有大取代基的卟啉衍生物可以作为小分子抗氧化剂用来治疗脑血栓，减轻由于脑血栓的发生造成的脑细胞的死亡和重新给氧引起的损害，用量为0.5-100毫克/千克体重。

急性心肌梗死，通常称作心力衰竭。它是由于供应心脏血液的冠状动脉血流受阻导致心脏组织死亡而引起的。长期或永久性的血流受阻使得部分心肌缺氧，最终导致心肌细胞的死亡。如果通过自然的或医疗手段介入，血流被很快疏通，梗死引起的损害可能被去除或减轻。但是，血流的再疏通也会对心肌细胞及其临近组织细胞造成伤害。这种伤害叫做局部缺血性重新给氧引起的损害。研究证明，自由基在对血流受阻造成的损害和局部缺血性重新给氧引起的损害中都有重要作用。因此，本发明的带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂可以减少组织损伤，使心力衰竭的病人受益。

由于在放射性治疗的过程中产生大量的自由基，因而对人体产生很大的副作用。本发明的带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂可以治疗由于人体接受放射性治疗而引起的后遗症。

慢性支气管炎，哮喘，风湿性关节炎，老年痴呆症，帕金森式症，由败血病引起的休克，老化等疾病也直接与自由基的大量产生有关。所以本发明的带有大取代基的卟啉衍生物作为小分子抗氧化剂也可以用来治疗这些疾病。

实验例3: 带有大取代基的卟啉衍生物在油相和水相中的分布系数

测定方法: 在10毫升的试管中加入3毫升的正辛醇，然后加入1-2毫克本发明的带有不同取代基的卟啉衍生物。等带有大取代基的卟啉衍生物溶解后，再加入3毫升的水。剧烈摇动试管，然后放置过夜。分别测定带有大取代基的卟啉衍生物在油相和水相中的吸光度，两者的比值即为分布系数。表1是该发明的一些带有大取代

表1：小分子抗氧化剂在油相和水相中的分布系数

噻林	R	R'	R''	R'''	K(正辛醇/水)
1	OH	Me	Me	PyMe+	>2500
2	OH	Me	PyMe+	PyMe+	7.23
3	OH	PyMe+	Me	PyMe+	16.5
4	OH	OH	PyMe+	PyMe+	4.02
5	OH	PyMe+	OH	PyMe+	6.25
6	OH	OH	OH	PyMe+	>2500
7	Me	Me	PyMe+	PyMe+	>100
8	Me	PyMe+	Me	PyMe+	38.5

由表1可以看出，本发明的带有大取代基的卟啉衍生物在油相和水相中的分布系数不同，根据这一特性，可以将不同取代基的卟啉衍生物用于治疗不同的疾病。

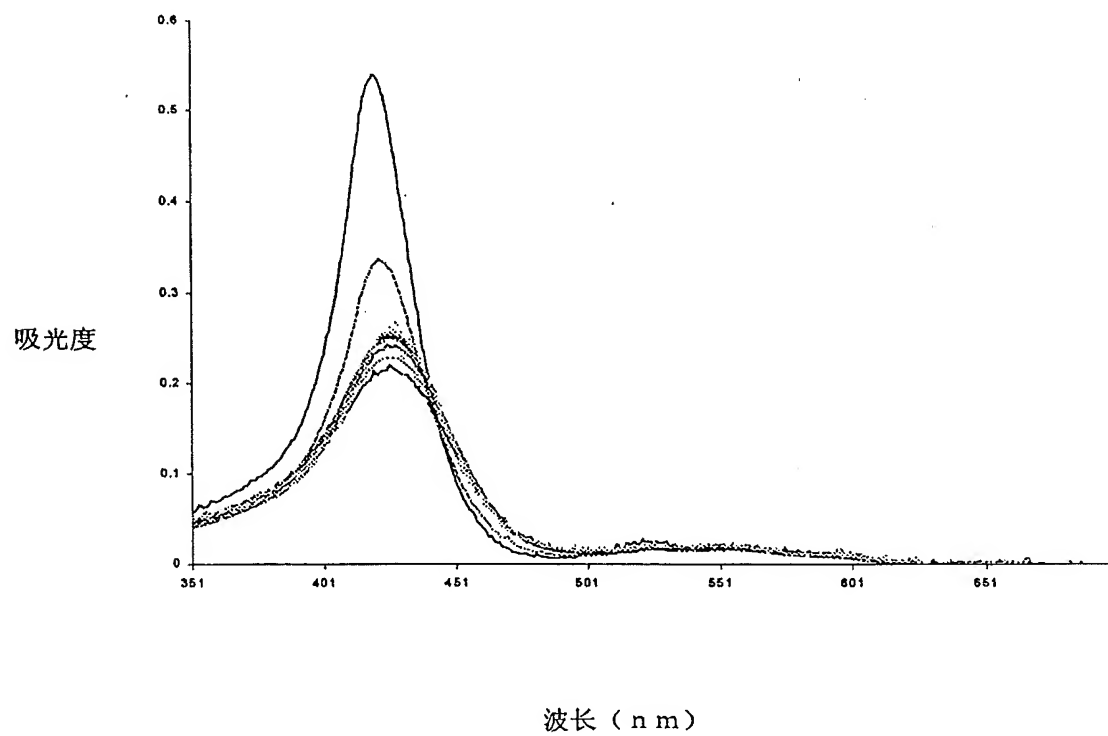


图 1